

Trisomie 21 (31c)

Docteur Florence AMBLARD
Juillet 2005 (Mise à jour novembre 2005)

Objectifs :

- Connaître les principaux signes cliniques
- Connaître les moyens diagnostics et de préventions de la trisomie 21

Mots-clés :

Hypotonie, hypertélorisme , retard mental, malformations ,dépistage néonatal

Exercices :

1. Epidémiologie

Première aberration chromosomique mise en évidence chez l'homme en 1959 par Gauthier, Lejeune et Turpin.

C'est la plus fréquente des anomalies chromosomiques : 1,5 à 1,8 % des naissances vivantes, soit 1 enfant sur 700.

Cette fréquence est constante quel que soit le groupe ethnique ou socio-économique considéré.

Sex ratio 3M/1F.

2. Facteurs de risque

- L'âge maternel +++
L'âge maternel moyen à la naissance d'un enfant trisomique est de 34,4 ans, le risque augmente de façon exponentielle avec l'âge maternel
 - 1/2000 à 25 ans
 - 1/500 à 35 ans
 - 1/100 à 38 ans
 - 2/100 à 40 ans
- Les remaniements chromosomiques ou mosaïques impliquant le chromosome 21 :
 - Translocation équilibrée chez l'un des parents
 - Mosaïque chez l'un des parents

3. Clinique

3.1. Avant la naissance

La constatation de signes échographiques fait rechercher une aberration chromosomique.

- 1er trimestre : épaisseur de nuque augmentée ou hygroma kystique
- 2ème – 3ème trimestres : malformations cardiaques (canal atrio-ventriculaire ++), digestives (sténose duodénale, atrésie de l'œsophage), rénales, retard de croissance intra-utérin, anomalie de quantité du liquide amniotique

Un grand nombre de fœtus trisomique 21 n'arrive pas à terme ; il y a 5 fois plus de fœtus trisomiques 21 que de nouveau-nés.

3.2. Chez le jeune enfant

Aucun signe n'est spécifique.

Aspect général :

- Cutis marmorata
- Hypotonie +++
- Hyperlaxité ligamentaire.

3.2.1. *Dysmorphie crânio-faciale*

- La nuque est plate, le cou court avec un excès de peau latéralement.
- Le visage est rond (faciès lunaire).
- La face est aplatie :
 - Le nez court par hypoplasie des os propres du nez.
 - Les narines petites et orientées vers l'avant.
 - Les fentes palpébrales étroites orientées obliquement en haut et en dehors (aspect mongoloïde).
 - Le coin interne des paupières présente un repli vertical (épicanthus), qui associé à l'aplatissement de la base du nez, donne une impression d'écartement des yeux : hypertélorisme.
 - Les yeux sont larmoyants, suite à l'obstruction du canal lacrymal. Les cils sont rares et courts. Au niveau de l'iris, on observe des tâches blanchâtres à l'union du 1/3 moyen - 1/3 externe (tâches de Brushfield). Il existe un strabisme chez un 1/4 des sujets et des cataractes congénitales ou acquises.
- La langue épaisse avec glossite exfoliatique est fréquente, elle sort de la bouche entrouverte (langue protruse scrotale), les dents sont jaunâtres, souvent mal implantées en raison de l'étroitesse du palais. La dentition est retardée et de mauvaise qualité.
- Les oreilles sont petites mal ourlées avec un repli horizontal du bord supérieur et un développement anormal de la racine de l'hélix qui traverse entièrement la conque.

3.2.2. *Thorax et abdomen*

- L'abdomen est distendu, hypotonique en "ventre de batracien".
- On rencontre parfois un diastasis des droits, les hernies ombilicales sont fréquentes.
- La distance inter-mamelonnaire est diminuée.
- Les organes génitaux externes sont normaux.

3.2.3. *Membres et tronc*

- Les enfants sont de petite taille avec des membres courts (brièveté du segment rhizomélique).

- La main est petite, large, trapue avec des doigts courts et épais, un pli palmaire transverse unique présent chez 75 % des sujets. On retrouve également une clinodactylie et une brachymésophalangie du 5ème doigt. Le pied est large et court avec un écart anormalement grand entre le 1er et le 2ème orteil.

3.2.4. Les malformations associées

Elles sont fréquentes.

- Malformations cardiaques : environ 40 % des cas.
 - Canal atrioventriculaire : 42,8 %
 - Communication interventriculaire : 35,7 %
 - Canal artériel : 10 %
 - Tétralogie de Fallot : 7,1 %
 - Autre : 4,4 %

Elles doivent être recherchées systématiquement par échocardiographie en période néonatale car leur tolérance anormalement bonne, entraîne un retard au diagnostic. La mortalité est élevée.

- Malformations digestives
 - Sténose duodénale : 300 fois plus fréquente que dans la population générale et 1/3 des sténoses duodénales survient chez des enfants trisomiques 21.

Plus rarement :

- Malformations anorectales (imperforation)
 - Pancréas annulaire
 - Mégacolon
 - Prolapsus rectal
- Malformations ostéoarticulaires
 - Anomalies du bassin : l'angle acétabulaire est fermé, avec un toit du cotyle plat et horizontalisé, les ailes iliaques élargies en "oreille d'éléphant".
 - Pieds bots
 - Scoliose, instabilité atlas-axis

3.2.5. Développement psychomoteur et intellectuel

- Chez le nourrisson
 - Retard des acquisitions psychomotrices
 - Station assise : 10 -12 mois
 - Marche : 2 ans
 - Premiers mots : 32 mois - 3 ans.

- Dans l'enfance
 - Le développement intellectuel se poursuit jusqu'à 30 - 35 ans avec un ralentissement après 15 ans. Le QI moyen est de 40 – 60 avec une très grande disparité : 20 à 80.
 - Dès 4 mois apparaît une diminution du nombre de neurones avec diminution du nombre de synapses. Toutes les fonctions sont atteintes, mais surtout les possibilités d'abstraction et de raisonnement logique. Le langage est perturbé.

Le schéma corporel apparaît à 6 ans et la latéralisation à 9 ans. La sociabilité et l'affectivité sont bien conservées.

4. Evolution. Complications

La dysmorphie faciale se modifie avec l'âge : le visage est moins rond et a un aspect vieillot. La langue reste souvent protruse.

4.1. Les troubles hormonaux

4.1.1. Croissance

Dès la naissance la taille est inférieure aux normes. A 3 ans le retard est à -2DS et après la puberté, l'écart se creuse. La taille finale moyenne est de 155 cm chez l'homme, 145 cm chez la femme, soit environ -3,5DS. Les études de sécrétion de GH sont discordantes.

4.1.2. La thyroïde

Hypothyroïdie fréquente 1/140 (contre 1/4 000 dans la population générale). Son origine est auto-immune.

4.1.3. Diabète

Le diabète est également auto-immun, insulino-dépendant, et de fréquence 4 fois supérieure à celle de la population générale.

4.1.4. Surcharge pondérale

Elle est fréquente et souvent modérée.

4.1.5. Puberté

Elle est normale mais retardée. Les femmes sont fertiles (importance de la contraception) et les hommes sont stériles.

4.1.6. Les désordres immunologiques

Le déficit touche à la fois l'immunité humorale (diminution des IgM) et l'immunité cellulaire (augmentation des lymphocytes T suppresseurs, diminution des lymphocytes T helper) favorisant ainsi les manifestations auto-immunes et les infections à micro-organismes intracellulaires. Il s'associe à ces désordres un déficit de la phagocytose et du chimiotactisme (infections bactériennes et mycosiques respiratoires et cutanées).

4.2. Les complications

4.2.1. Sensibilité aux infections

- ORL, pulmonaires (bronchiolites, pneumonies)
- Buccales (pyorrhées alvéolodentaires)
- Oculaire (blépharites)
- Mycoses cutanées

4.2.2. Fragilité aux traumatismes

L'hypotonie et l'hyperlaxité ligamentaire sont responsables d'entorses, de luxations et de fractures.

4.2.3. Leucémie

La fréquence des leucémies est 20 fois supérieure à celle de la population normale. Ce sont surtout des leucémies aiguës lymphoblastiques.

4.3. Pronostic vital

Il est considérablement modifié du fait de l'usage des antibiotiques et de la chirurgie. La plupart devient des adultes. Les cardiopathies, les infections et les leucémies sont les principales causes de décès.

5. Trisomie 21 et maladie d'Alzheimer

Au-delà de 35 ans, un vieillissement précoce se manifeste chez tous les trisomiques 21. La régression intellectuelle est comparable à celle de la maladie d'Alzheimer tant sur le plan clinique qu'à l'examen anatomopathologique.

Deux types de lésions sont retrouvées :

- Les plaques séniles
Ces plaques séniles sont formées par l'accumulation d'un peptide amyloïde (AP) qui provient du catabolisme d'une protéine (APP) dont le gène est situé sur le chromosome 21 et qui est surexprimé dans la Trisomie 21.
- La dégénérescence neurofibrillaire
Elle est secondaire à une anomalie d'une protéine qui provoque une désorganisation du cytosquelette.

6. Formes cytogénétiques

6.1. Trisomie 21 libre

- La plus fréquente : 92 % des cas
- Caryotype : 47,XX,+ 21 ou 47,XY,+ 21 (les 3 chromosomes 21 sont indépendants)
- Elle est liée à l'âge maternel

- Le caryotype des parents est en règle normal, mais sera tout de même réalisé à titre systématique.

Le mécanisme est une non-disjonction méiotique survenant le plus souvent au cours de la première division et d'origine maternelle dans 95 % des cas.

6.2. Trisomie 21 par translocation

- 5 % des cas.
- Il s'agit toujours d'une translocation robertsonienne. Le caryotype du sujet trisomique 21 présente 46 chromosomes dont 2 chromosomes 21 sont libres et le 3ème est transloqué sur un autre acrocentrique soit du groupe D (13, 14, 15), soit du groupe G (21, 22). La translocation la plus fréquente (60 %) est la translocation 14,21 : 45,XX,der(14;21)(q10;q10) ou 45,XY,der(14;21)(q10;q10). Trisomie 21 : 46,XX,der(14;21),+21 ou 46,XY,der(14;21),+21
- Le mécanisme :
 - Déséquilibre d'une translocation parentale équilibrée
 - Translocation de novo (le caryotype des parents est alors normal).
- Le risque de récurrence dépend
 - du sexe du parent porteur
 - des chromosomes : impliqués dans la translocation
- Translocation entre :
 - un chromosome du groupe D et un 21 : 5 % si le père est porteur ; 15 % si c'est la mère
 - un chromosome 22 et un 21. Le risque est de 20 % quel que soit le sexe.
 - deux chromosomes 21. Le risque est de 100 %.

6.3. La Trisomie 21 en mosaïque

- Rare : 3 % des cas
- Mécanisme : accident mitotique survenant après la fécondation. Il ne semble pas exister de parallélisme entre l'atteinte clinique et le pourcentage de cellules trisomiques.

Devant toute trisomie 21, il est indispensable de réaliser un conseil génétique avec caryotype des deux parents, à la recherche :

- d'une translocation robertsonienne (si trisomie 21 par translocation)
- d'une très faible mosaïque ou d'une anomalie de structure parentale (1 % des cas).

7. La prévention

Elle repose sur le diagnostic chromosomique prénatal proposé :

- Aux femmes de plus de 38 ans à la date du prélèvement
- Lorsque l'un des deux conjoints est porteur d'une translocation équilibrée, d'une anomalie chromosomique
- Lors d'un antécédent, pour le couple, de grossesse(s) avec caryotype anormal
- Lorsqu'il existe un signe d'appel échographique (anomalies morphologiques, internes ou externes, retard de croissance intra-utérin, anomalies de quantité de liquide amniotique)
- Grossesse à risque de trisomie 21 fœtale supérieur ou égal à 1/250 suite au dosage des marqueurs sériques maternels

8. Le traitement

Il est symptomatique : traitement des malformations, des infections et prise en charge familiale et socio-éducative.